

病理性近视特征性临床表现及其相关基因研究进展

孔静¹, 温莹²

引用:孔静,温莹. 病理性近视特征性临床表现及其相关基因研究进展. 国际眼科杂志, 2025,25(4):620-626.

基金项目:山东省中医药科技重点项目(No.Z-2023068)

作者单位:¹(250014)中国山东省济南市,山东中医药大学;
²(250002)中国山东省济南市,山东中医药大学附属眼科医院
山东省中西医结合眼病防治重点实验室 山东省眼病防治研究院

作者简介:孔静,在读硕士研究生,研究方向:角膜、眼表疾病、眼外伤及眼底病。

通讯作者:温莹,博士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:角膜、眼表疾病、眼外伤及眼底病。wenyingeye@163.com

收稿日期:2024-06-04 修回日期:2025-02-21

摘要

病理性近视是世界范围内导致视力损伤的主要原因之一,其特征性临床表现包括眼轴病理性延长所致的后巩膜葡萄肿、近视性黄斑病变及高度近视性视神经病变等。国内外大量研究显示,病理性近视发生发展的主要因素之一是遗传。随着基因学的创新发展,基于基因水平预测、防控及治疗病理性近视成为可能。文章对病理性近视的特征性临床表现及其相关基因进行综述,以期对病理性近视的病因和治疗干预的潜在靶点提供依据,为从基因水平治疗病理性近视及其并发症提供参考,探究控制病理性近视发展新的有效途径。

关键词:病理性近视;临床表现;基因

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.4.18

Research progress on the characteristic clinical manifestations of pathologic myopia and their related genes

Kong Jing¹, Wen Ying²

Foundation item:Shandong Province Traditional Chinese Medicine Technology Project (No.Z-2023068)

¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; ²Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy, Jinan 250002, Shandong Province, China

Correspondence to:Wen Ying. Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy, Jinan 250002, Shandong Province, China. wenyingeye@163.com
Received:2024-06-01 Accepted:2025-02-21

Abstract

• Pathologic myopia is a leading cause of visual impairment worldwide. Its characteristic clinical manifestations include posterior staphyloma caused by pathological elongation of the axial length, myopic maculopathy and high myopia - associated optic neuropathy. Extensive research conducted both domestically and internationally has consistently demonstrated that genetics plays a significant role in the occurrence and progression of pathologic myopia. With the innovative development of genetics, it has become possible to predict, prevent, control, and treat pathologic myopia at the gene level. This paper reviews the characteristic clinical manifestations of pathologic myopia and its related genes to provide a basis for the etiology of pathologic myopia and potential targets for therapeutic intervention, to provide a reference for treating pathologic myopia and its complications at the genetic level, and to explore new and effective ways to control the development of pathologic myopia.

• KEYWORDS: pathologic myopia; clinical manifestations; genes

Citation:Kong J, Wen Y. Research progress on the characteristic clinical manifestations of pathologic myopia and their related genes. Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci), 2025,25(4):620-626.

0 引言

2021年,国际近视研究院(IMI)^[1]将病理性近视(pathologic myopia,PM)定义为与近视相关的眼轴过度延长,导致特征性临床表现,包括后巩膜葡萄肿(posterior staphyloma,PS)、近视性黄斑病变(myopic maculopathy,MM)和高度近视性视神经病变等,最终可导致最佳矫正视力丧失。《高度近视防控专家共识(2023)》^[2]将病理性高度近视定义为等效球镜度(SE)≤-6.00 D,成年后近视度数仍不断增加,伴有导致视觉损害的眼底病变及其他致盲性眼病,最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)常低于正常。

近年来,近视及高度近视(high myopia,HM)发病率逐年上升^[3-4],预计到2050年,HM患病率将由4.0%上升为9.8%,随之而来的是可以预见的PM患病率逐年上升^[5-8]。据统计报道,越南HM人群中约4.2%存在弥漫性脉络视网膜膜萎缩^[9],21岁及以上中国北方人群MM的患病率约1.11%^[10]。因此,积极预防PM进展并治疗其潜在并发症的需求也随之增加。遗传因素是近视和HM易感性重要的形成机制,然而,国内外的大量遗传学研究主要揭示了近视和HM发展相关基因^[11-19],还未有研究系统总结遗传背景与PM特征性临床表现的相关关系。目

前针对 PM 的治疗仅局限于 PM 特征性临床表现的对症治疗,效果欠佳、预后较差。因此,探讨能否从基因水平改善视力、扭转已经发生的视力损伤^[20],已成为 PM 的预防及治疗的新靶点。本文将就 PM 特征性临床表现及其相关基因的研究进展进行综述。

1 后巩膜葡萄肿相关基因

后巩膜葡萄肿是 PM 的标志,是指眼球后壁局部的异常膨出^[21]。国内外研究发现 LRP2、BMP4 (c.43delC, p.Gln15Lysfs * 4; c.97A > T, p.Lys33 * ; c.419delT, p.Phe140Serfs * 13; c.766C>T, p.Arg256 *)、ARL2 (c.44G>T, p.R15L)、Rho (c.886A>G, p.Lys296Glu) 基因突变可能与 PM 后巩膜葡萄肿相关^[22-28](表 1)。其中 LRP2 突变已在小鼠基因敲除模型中得到证实^[22],但尚未有临床证据表明该基因的相关性;BMP4 突变有相关临床证据提示^[24],但缺乏动物模型验证;ARL2 (c.44G>T, p.R15L)、Rho (c.886A>G, p.Lys296Glu) 突变出现于 PM 合并遗传性综合征 MRCS^[26]、视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP)^[27],是否可以单独导致 PM 后巩膜葡萄肿这一种临床表现还需进一步研究证明。

在中国家系研究发现 BMP4 (c.43delC, p.Gln15Lysfs * 4; c.97A>T, p.Lys33 * ; c.419delT, p.Phe140Serfs * 13; c.766C>T, p.Arg256 *) 基因突变不仅与 PM 后巩膜葡萄肿相关,还与 PM 其他特征性临床表现相关^[23],是否只导致其中一种表型,还需研究证实,而且 BMP4 突变通常与小眼综合征相关^[23-24]。因此,BMP4 的这种在轴向长度中的双向性作用有待进一步研究。PM 常合并遗传性综合征 MRCS,表现为 HM、小角膜、视网膜营养不良、后巩膜葡萄肿及双眼视力低下,家系检测发现其相关基因位于 11q13 上的一个连锁区域^[25],而 ROM1 候选基因尚未发现突变。除此之外,另一项 PM 合并 MRCS 综合征中发现了 ARL2 (c.44G>T, p.R15L) 变异^[26],进一步实验证实了突变体 ARL2 在线粒体功能障碍中的作用,在 ARL2 突变转基因小鼠中观察到类似的复杂眼部表型,但由于缺乏 ARL2-WT 过表达的动物模型,目前尚不清楚这种效应是否特定于该突变体。除此之外,PM 后巩膜葡萄肿还可合并 RP。2019 年报告了一个法国家系^[27],表现为近视后巩膜葡萄肿合并 RP,在该家系中,Rho (c.886A>G, p.Lys296Glu) 突变分离,但是相关基因如何引导脉络膜和巩膜重塑的机制尚不清楚,6-甲基腺嘌呤 (m6A) 甲基化可能是 PM 后巩膜葡萄肿形成的机制之一^[28]。以上研究提示 LRP2、BMP4、ARL2、Rho 突变可出现于 PM,大多合并 MRCS 综合征、RP 等并发症,需进行高质量大规模 PM 临床调查,观察 LRP2、BMP4、ARL2、Rho 突变与后巩膜葡萄肿的相关性,同时可通过动物实验探究基因上下游通路及相应的转录表达,敲除特征性基因,或向玻璃体腔内注射药物、抗体干扰基因表达,以实现后巩膜葡萄肿程度的减缓或维持,控制其他并发症的发生。

2 近视性黄斑病变相关基因

MM 最近的分类标准是 ATN 分类^[29][萎缩(A)、牵拉(T)、和新生血管(N)],该分类系统将 MM 分为 3 大类:近视萎缩性黄斑病变(myopic atrophy maculopathy, MAM)、近视牵拉性黄斑病变(myopic tractional maculopathy, MTM)以及近视新生血管性黄斑病变(myopic neovascular

maculopathy, MNM)。

多项研究表明 MM 可能与 15q25 (rs8027411)、15q14 (rs634990)、CCDC102B (rs11873439)、KCNMA1 (rs10824518)、GJD2 基因下游约 38 kb 的 rs524952 及 miR-143-3p 及 miR-145-5p 表观遗传相关^[30-35](表 1)。其中 CCDC102B (rs11873439)、KCNMA1 (rs10824518)、GJD2 (rs524952)、15q14 (rs634990) 突变由国外大规模临床研究发现^[32-34],但仍需国内高质量全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 验证及动物实验证实;而 15q25 (rs8027411)、15q14 (rs634990) 仅提示与 HM 相关^[30-31],缺少研究表明与 MM 的相关性;miR-143-3p 及 miR-145-5p 为玻璃体外泌体表观遗传^[35],提示非编码基因可能与 MM 这一特征性临床表现存在相关性。

日本一项研究发现 15q14、15q25 和 HM 的发生之间存在关联^[30],可以通过位点与 GJD2 和 ACTC1 的接近来解释,这两个基因在视网膜中表达,参与眼睛生长调节^[31]。中国一项研究对此进行验证,结果显示 15q25 (rs8027411) 与 HM 显著相关,基因 RASGRF1 可能在 HM 的病理中发挥作用,而复旦大学研究报道 RASGRF1、GJD2 和 ACTC1 的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与 PM 没有关联^[31]。2018 年,一项针对日本人群 MM 的 GWAS 将 CCDC102B (rs11873439) 确定为 MM 的易感基因,研究还发现 CCDC102B (rs11873439) 与眼轴长度没有明显的相关性,CCDC102B (rs11873439) 的发现提示我们可能能够阻止近视性黄斑病变的发展,即使在高度近视发展后也是如此^[32,34]。2019 年新加坡的一项研究表明,与正视相比, KCNMA1 (rs10824518) 和 GJD2 (rs524952) 与 MM 显著相关^[33]。2020 年西班牙的一项研究遗传分析显示 15q14 (rs634990) 与 MM 显著关联^[34],此研究结论尚存在争议^[31],还需要进一步研究来阐明该基因在 HM 和 MM 发病机制中的作用。2023 年,中国的一项研究通过生物信息学分析及蛋白质印迹法 (WB) 等方法发现玻璃体外泌体含有与 MM 进展和眼轴伸长高度相关的 MicroRNA,提示 miR-143-3p 和 miR-145-5p 可能通过胰岛素抵抗及血管损伤后视网膜血管平滑肌 (VSMC) 的细胞骨架重塑参与 MM 的进展^[35]。

2.1 近视萎缩性黄斑病变相关基因 MAM 包括豹纹状眼底、弥漫性脉络膜视网膜萎缩、斑片状脉络膜视网膜萎缩及黄斑萎缩^[29],其相关基因可能是 TSPAN12 (rs41623, c.765G>T)、PEX7 (rs927181)、LRP5 (rs545382, c.1647T>C)、RDH5 (rs3138142, c.423C>T)、OCA2、TTC21B (rs802258, c.2385G>C)、C8orf37 (c.374+2T>C, c.575delC) 及 VPS13B^[18,36-48](表 1)。前 6 种相关基因均在中国一项临床研究发现,均与 MAM 相关^[18],未有研究明确是否存在于其他人种及相关的致病机制;C8orf37 (c.374+2T>C, c.575delC) 及 VPS13B 基因突变发生于 PM 视网膜萎缩合并其他遗传病^[47-48],目前尚无充分的研究证实两种基因突变单独与 MAM 的对应性,还需大量家系检测及 GWAS 进一步研究。

2018 年的一项研究发现 PEX7 (rs927181)、OCA2、TSPAN12 (rs41623, c.765G>T)、LRP5 (rs545382, c.1647T>C)、RDH5 (rs3138142, c.423C>T)、TTC21B (rs80225158, c.

表1 PM特征性临床表现相关基因位点

特征性临床表现	基因/染色体位点	SNP位点(RS命名/HGVS命名)	合并疾病
后巩膜葡萄肿	BMP4	c.43delC(p.Gln15Lysfs*4)	
		c.97A>T(p.Lys33*)	
		c.419delT(p.Phe140Serfs*13)	
		c.766C>T(p.Arg256*)	
近视性黄斑病变	ARL2	c.44G>T(p.R15L)	MRCS
	Rho	c.886A>G(p.Lys296Glu)	RP
	15q25	rs8027411	
	15q14	rs634990	
近视萎缩性黄斑病变	CCDC102B	rs11873439	
	KCNMA1	rs10824518	
	GJD2	rs524952	
	PEX7(6q23.3)	rs927181	
	OCA2(15q13.1)		
	LRP5(11q13.2)	rs545382,c.1647T>C(p.F549F)	
	TSPAN12(7q31.31)	rs41623,c.765G>T(p.P255P)	
	RDH5(12q13.2)	rs3138142,c.423C>T(p.I141I)	
	C8orf37	c.374+2T>C	早发性视网膜营养不良
	VPS13B	c.5138T>C(p.Leu1713Pro) c.10179del(p.Asn3393Lysfs*37)	Cohen综合征
近视牵引性黄斑病变	OCA2(15q13.1)		
	LRPAP1	c.605delA(p.Asn202Thrfs*8) c.863_864del(p.Ile288Argfs*118)	
	RHO	c.512C>T(p.P171L)	
近视新生血管性黄斑病变	PEX7(6q23.3)	rs927181	
	LRP5(11q13.2)	rs545382,c.1647T>C(p.F549F)	
	TSPAN12(7q31.31)	rs41623,c.765G>T(p.P255P)	
	COL8A1	rs13095226,rs669676	
	ZIC2	rs8000973	
	RASGRF1	rs4778879	
	SHISA6	rs2969180	
眼轴病理性延长	BSG	c.385C>T(p.R129C)	
		c.70G>A(p.G24S)	
		c.109G>A(p.G37R)	
		c.655G>A(p.G219R)	
	SCO2	c.415C>T(p.P139S)	
		c.518A>T(p.D173V)	
		c.601G>C(p.A201P)	
		c.661A>G(p.I221V)	
CTSH	c.244_246delAAG(p.K82del) c.485_488del		

2385G>C)均存在近视性脉络膜视网膜萎缩中^[18]。其中TSPAN12参与Wnt/Norrin-βcatenin信号通路,在视网膜血管发育中发挥关键作用^[18,36],研究发现位于7号染色体长臂即7q31.31上的TSPAN12(c.765G>T,p.P255P)的突变可能会影响mRNA剪接稳定性并导致PM的发展。位于6q23.3上的PEX7(rs927181)突变在临床上会导致过氧化物酶体生物发生障碍,一些PEX7突变患者表现为双侧白内障和/或葡萄膜性视网膜炎的临床特征^[37],然而,此研究首次报道了与PM相关的PEX7(rs927181)内含子突变^[18,20]。LRP5基因缺陷常导致家族性渗出性玻璃体视

网膜病变^[38-40],此研究中,位于11q13.2上的LRP5(rs545382,c.1647T>C)可能不会改变编码的蛋白质,但可能会改变mRNA的二级结构,最终影响蛋白质折叠和基因表达^[18]。RDH5基因参与类视黄醇循环^[41],视黄酸在视网膜中产生,主要在脉络膜中表达,它可能导致巩膜ECM重塑并有助于实验性近视模型的眼睛生长^[42],因此,推测RDH5突变可能改变巩膜ECM成分,导致眼轴延长,此研究发现了位于12q13.2上的RDH5(c.423C>T,p.I141I)中的一个潜在功能变异^[18]。OCA2在决定虹膜颜色方面起着重要作用,该基因突变会导致2型眼皮肤白化

病^[43-45],此研究中位于15q13.1上的OCA2非编码变异可能会改变基因表达并对疾病表型起至关重要作用^[18]。TTC21B蛋白的功能障碍会导致进行性障碍和光感受器死亡,从而导致遗传性视网膜变性^[46],此研究中位于2q24.3上的TTC21B(c.2385G>C,p.L795L)可能影响光感受器的结构和功能^[18],并导致PM的视网膜变性。2014年,一项PM黄斑萎缩合并早发性视网膜营养不良的家系遗传学研究显示C8orf37的两种突变类型,即内含子4剪接突变c.374+2T>C和外显子6缺失突变c.575delC(p.T192MfsX28)^[47]。2023年1例PM弥漫性RPE和外层视网膜萎缩合并Cohen综合征的病例报告遗传学揭示了VPS13B基因中的两个新的杂合变异:c.5138T>C(p.Leu1713Pro)和c.10179del(p.Asn3393Lysfs*37)^[48]。MAM相关基因可能参与Wnt/Norrin-βcatenin信号通路、类视黄醇循环等,影响光感受器结构和功能,引起脉络膜视网膜萎缩,导致视力下降,临床上可检测可能致病性基因突变,通过基因治疗,维持视觉功能。

2.2 近视牵引性黄斑病变相关基因 MTM包括(内层和/外层)黄斑劈裂、全层黄斑劈裂、黄斑裂孔及黄斑裂孔性视网膜脱离^[29],其相关基因包括OCA2、LRPAP1^[18,49](表1)。OCA2突变既与MAM相关,也与MTM相关^[18],未来有待研究是否可以通过OCA2敲除或阻断表达验证其与MAM、MTM的对应关系;LRPAP1基因突变存在于儿童期HM合并孔源性视网膜脱离(rhegmatogenous retinal detachment,RRD)^[49],突变有两种类型,即c.605delA(p.Asn202Thrfs*8)和c.863_864del(p.Ile288Argfs*118),此类RRD往往累及黄斑,LRPAP1基因与MTM的相关性还有待临床及实验证据进一步发现及证明。

2022年,裴少男^[50]对RP病例的家系进行临床表型的分析时,意外发现有家系成员并发HM视网膜劈裂,RHO基因的c.512C>T(p.P171L)突变为该家系的致病基因突变,但未有证据证明该基因与MTM存在明确相关性。2022年美国的一项研究中探究了HM黄斑裂孔(macular hole,MH)玻璃体中的microRNA(miRNA)谱,结果显示高度近视MH眼中let-7c显著上调,miR-200a显著下调^[51],结果表明,玻璃体中表达的特定miRNA与高度近视性MH的病理状况有关。认识MTM相关基因是极其重要的,早期眼底检查、密切随访、预防性视网膜激光及手术治疗可能有助于患者保持良好的视力。

2.3 近视新生血管性黄斑病变相关基因 MNM包括黄斑漆裂纹、活动性脉络膜新生血管(choroidal neovascularization,CNV)、瘢痕或Fuchs斑^[29],其相关基因可能是PEX7(rs927181)、LRP5(rs545382,c.1647T>C)、TSPAN12(rs41623,c.765G>T)、COL8A1(rs13095226,rs669676)、ZIC2(rs8000973)、RASGRF1(rs4778879)和SHISA6(rs2969180)^[1,18,52-53](表1)。

定位于6q23.3上的PEX7(rs927181)、11q13.2上的LRP5(rs545382,c.1647T>C)和7q31.31上的TSPAN12(rs41623,c.765G>T)主要在mCNV组中观察到^[18],提示这三种变异与MNM的发生发展密切相关。随后,西班牙的研究^[34]表明COL8A1(rs13095226,rs669676)与MNM的发展相关。此前,已有多项研究探讨了MNM与近视、HM

和老年性黄斑变性(age-related macular degeneration,ARMD)易感基因之间的关系^[1],在ARMD的易感基因及其相关基因中,评估了ARMS2、CFH、C2/CFB、C3、CFI、ABCA1、APOE、LIPC、CETP、TIMP3、COL8A1、COL10A1、VEGFA和PEDF与MNM的关联性,CFI、COL8A1和PEDF是MNM的易感基因,VEGFA与MNM治疗后的视力预后有关,但这些关系在后来的研究中没有得到证实,仅Alvaro证实COL8A1(rs669676)基因与MNM相关^[52]。在近视和HM的易感基因中,GJD2、RASGRF1、TOX、RDH5和SHISA6与近视黄斑新生血管(myopic macular neovascularization,MNV)有关联^[1]。2013年,日本的研究结果显示ZIC2(rs8000973)、RASGRF1(rs4778879)和SHISA6(rs2969180)与HM之间的存在相关性,在HM患者中,多数患者存在近视眼CNV,提示3种基因与MNM发展有关^[53]。目前,MNM的标准治疗多通过玻璃体腔注射抗VEGF药物,但多项长期研究显示MNM患者注射抗VEGF后BCVA在5a或更长时间随访期内未有明显改善,基因治疗为MNM治疗提供了新的思路,可以采用高通量测序技术对相关基因进行全外显子区域测序,插入正常基因来替代突变基因或封闭突变基因的表达,减少突变基因产物生成,恢复正常蛋白分泌。

3 眼轴病理性延长相关基因

有研究提示眼轴长度相关基因与PM的发生存在关联^[54-55],这些基因包括:BSG(c.385C>T,p.R129C;c.70G>A,p.G24S;c.109G>A,p.G37R;c.655G>A,p.G219R;c.415C>T,p.P139S)、SCO2(c.518A>T,p.D173V;c.601G>C,p.A201P;c.661A>G,p.I221V;c.244_246delAAG,p.K82del)、CTSH(c.485_488del),其中SCO2突变与PM有关,目前研究仅支持BSG、CTSH突变与HM有关^[56-62],与PM的相关性还有待进一步研究(表1)。

BSG突变易致早发性HM,在该基因中发现了多种突变类型,包括c.385C>T(p.R129C)、c.70G>A(p.G24S)、c.109G>A(p.G37R)、c.655G>A(p.G219R)、c.415C>T(p.P139S)等^[56-57],BSG在影响轴长方面的作用已得到BSG敲除小鼠模型的支持^[58]。研究发现SCO2(c.518A>T,p.D173V;c.601G>C,p.A201P;c.661A>G,p.I221V;c.244_246delAAG,p.K82del)突变,SCO2参与线粒体功能,与PM有关^[56-57]。SCO2还编码细胞色素c氧化酶组装蛋白,功能障碍可能改变眼组织中的铜稳态,导致轴向伸长^[34,59-60]。全外显子组测序已经鉴定出CTSH中有一个4bp的缺失导致HM,CTSH敲除小鼠的眼轴长度进一步支持了CTSH的作用,这些小鼠的眼球明显异常,具有不寻常的形状形态,这被认为是由于后房的延长,然而这种关联尚未被正式证实^[61]。

另有一些基因与眼轴缩短相关。PRSS56和MFRP突变已被确定为真性小眼球的一个原因^[62-65]。GWAS荟萃分析还将PRSS56和MFRP(分别为rs1550094和rs10892353)的常见SNP与近视联系起来^[12,66],MFRP已确定的突变可导致眼轴缩短^[67-68],斑马鱼和小鼠模型都概括了人类眼轴缩短和视网膜异常的表型。PRSS56^{-/-}突变小鼠表现出眼轴长度减少的表型,并且与Mfrp^{rd6}/Mfrp^{rd6}小鼠一样,在视网膜中表现出ADAMTS19的显著上

调。且在 IRBP 基因突变早发性近视小鼠模型中, PRSS56 或 MFRP 功能的缺失阻止了过度的眼轴延长, 进一步支持了它们在眼轴缩短中的作用^[69]。

4 小结和展望

当 PM 出现 MM、脉络膜和视网膜进行性病变时将严重影响患者视力, 甚至致盲, 积极寻找 PM 的潜在发病机制, 开发有效的治疗靶点, 并预测其进展和预后具有重要的临床意义。本文根据 PM 特征性临床表现进行分类综述, 总结每种临床表现所对应基因, 以期为病理性近视的病因和治疗干预的潜在靶点提供依据。但关于目前 PM 基因研究依旧存在以下几个问题: (1) 以前的研究主要集中在对近视或 HM 的因果遗传影响上^[70], 关于中国 PM 的遗传的数据较少, 有些研究验证了 PM 表型和临床特征之间的相关性, 但未进行进一步的研究, 评估在更大规模的患者和正常对照队列中发现的基因突变。且缺乏动物模型研究, 以探讨这些突变在 PM 发展中的功能后果和分子机制^[18]。(2) HM 与 PM 视常混淆, 为了科学研究的统一性与准确性, 需要按照标准化的 PM 和 MM 定义进行分类与研究。(3) 确定一个人近视的遗传因素是具有挑战性的, 因为近视是一种多基因疾病, 涉及多个重叠的信号通路, 每个信号通路都与一组不同的遗传特征有关。目前, 无法预测哪些眼睛会发展这种疾病, 因此, 最近的研究集中在使用遗传学来检测风险较高的患者。然而, 迄今为止发现的所有遗传位点表明, 屈光发育是由许多重叠的生物学过程介导的异质性过程^[34,71]。因此, 不太可能存在单独一个基因(或基因家族)单独负责 PM 某一特征性临床病变的发展。此外, 由于 PM 的发病机制是复杂的, 这些潜在的位点只解释了观察到的近视变异的一小部分, 而大量的相关基因尚未确定。(4) PM 特征性临床表现中, 目前对高度近视性视神经病变基因的研究较少, 还需要进一步临床及实验研究证实。(5) PM 并发症可能会合并其他综合征及疾病, 如 RP、小眼综合征、Stickler 综合征、Cohen 综合征等^[72], 因此, 基因突变是否只导致相关临床表现的出现, 有待高质量临床研究及实验研究证实。(6) 关于近视基因水平治疗, 目前国内外尚无临床研究证实基因靶向治疗的安全性及有效性, 然而, 动物实验可以通过诱导眼轴缩短基因, 敲除 PM 特征性临床表现相关基因及眼轴延长基因, 或向玻璃体腔内注射药物、抗体干扰基因表达, 实现视力及 PM 并发症的逆转^[73-75]。

综上所述, 随着近视患病人数的不断增多以及 PM 特征性临床表现如近视性黄斑界膜疾病发病率的增加, 从基因水平靶向治疗干预对于世界范围内公众眼健康尤其重要。然而, 大多数 PM 病例的遗传缺陷仍然未知, 进一步研究 PM 特征性临床表现相关基因的对应关系及潜在发病机制, 将为 PM 的预防及针对治疗提供指导, 最终有益于解决 PM 这一复杂棘手的公共卫生问题。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 孔静论文选题与修改, 文献检索, 初稿撰写; 温莹选题指导, 论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Ohno - Matsui K, Wu PC, Yamashiro K, et al. IMI pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(5):5.
- [2] 中华医学会眼科学分会眼视光学组, 中国医师协会眼科医师分会眼视光专业委员会, 中国非公立医疗机构协会眼科专业委员会眼视光学组, 等. 高度近视防控专家共识(2023). *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2023, 25(6):401-407.
- [3] Dong L, Kang YK, Li Y, et al. Prevalence and time trends of myopia in children and adolescents in China: a Systemic Review and Meta-Analysis. *Retina*, 2020, 40(3):399-411.
- [4] Wang JY, Ying GS, Fu XJ, et al. Prevalence of myopia and vision impairment in school students in Eastern China. *BMC Ophthalmol*, 2020, 20(1):2.
- [5] Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*, 2016, 123(5):1036-1042.
- [6] Baird PN, Saw SM, Lanca C, et al. Myopia. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1):99.
- [7] Zhang XJ, Chen XN, Tang FY, et al. Pathogenesis of myopic choroidal neovascularization: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*, 2023, 68(6):1011-1026.
- [8] Gwon SH, Lee DC. Factors associated with myopia in 19-year-old adult men in Korea between 2014 and 2020. *Sci Rep*, 2023, 13(1):11581.
- [9] Nguyen HTT, Hoang TT, Pham CM, et al. Prevalence and related factors of myopic retinopathy - a hospital-based cross-section study in Vietnam. *Clin Exp Optom*, 2023, 106(4):427-430.
- [10] Wang HW, Zhou JQ, Wang YX, et al. Prevalence and associated health and lifestyle factors of myopic maculopathy in northern China; the Kailuan eye study. *BMC Ophthalmol*, 2023, 23(1):176.
- [11] Alvarez-Peregrina C, Sánchez-Tena MÁ, Martínez-Perez C, et al. The influence of genetics in myopia control: a pilot study. *J Clin Med*, 2021, 10(4):808.
- [12] Hysi PG, Choquet H, Khawaja AP, et al. Meta-analysis of 542, 934 subjects of European ancestry identifies new genes and mechanisms predisposing to refractive error and myopia. *Nat Genet*, 2020, 52(4):401-407.
- [13] Meguro A, Yamane T, Takeuchi M, et al. Genome-wide association study in asians identifies novel loci for high myopia and highlights a nervous system role in its pathogenesis. *Ophthalmology*, 2020, 127(12):1612-1624.
- [14] 滕凤舞, 李亚娣, 许鑫悦, 等. 高度近视遗传方式和防控手段的研究进展. *中国临床研究*, 2023, 36(8):1252-1255.
- [15] Desmettre T, Gatineau D, Leveziel N. Épigénétique et myopie: mécanismes et perspectives thérapeutiques. *J Français D'ophtalmologie*, 2022, 45(10):1209-1216.
- [16] 唐陶, 魏婷, 刘青松. 单纯性高度近视相关基因研究进展. *甘肃医药*, 2021, 40(10):869-872.
- [17] Wang YM, Lu SY, Zhang XJ, et al. Myopia genetics and heredity. *Children (Basel)*, 2022, 9(3):382.
- [18] Chen L, Wei Y, Chi W, et al. Potential mutations in Chinese pathologic myopic patients and contributions to phenotype. *Curr Mol Med*, 2018, 18(10):689-697.
- [19] Li Y, Zhang DD, Wu QS, et al. Novel mutation in SXO2 of patients with high myopia from Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture of China. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)*, 2024, 24(1):5-9.
- [20] 王淑雅. 病理性近视中医体质与血清激素水平研究. 山东中医药大学, 2023.

- [21] Ehongo A. Understanding posterior staphyloma in pathologic myopia: current overview, new input, and perspectives. *Clin Ophthalmol*, 2023,17:3825–3853.
- [22] Cases O, Joseph A, Obyr A, et al. Foxg1-cre mediated Lrp2 inactivation in the developing mouse neural retina, ciliary and retinal pigment epithelia models congenital high myopia. *PLoS One*, 2015, 10 (6):e0129518.
- [23] Reis LM, Tyler RC, Schilter KF, et al. BMP4 loss-of-function mutations in developmental eye disorders including SHORT syndrome. *Hum Genet*, 2011,130(4):495–504.
- [24] Jiang Y, Ouyang JM, Li XQ, et al. Novel BMP4 truncations resulted in opposite ocular anomalies: pathologic myopia rather than microphthalmia. *Front Cell Dev Biol*, 2021,9:769636.
- [25] Reddy MA, Francis PJ, Berry V, et al. A clinical and molecular genetic study of a rare dominantly inherited syndrome (MRCS) comprising of microcornea, rod-cone dystrophy, cataract, and posterior staphyloma, 2003,87(2):197–202.
- [26] Cai XB, Wu KC, Zhang X, et al. Whole-exome sequencing identified ARL2 as a novel candidate gene for MRCS (microcornea, rod-cone dystrophy, cataract, and posterior staphyloma) syndrome. *Clin Genet*, 2019,96(1):61–71.
- [27] Smirnov VM, Marks C, Drumare I, et al. Severe retinitis pigmentosa with posterior staphyloma in a family with c.886C>A p. (Lys296Glu) RHO mutation. *Ophthalmic Genet*, 2019, 40 (4):365–368.
- [28] 杨相颖, 安宁, 谭耀, 等. 6-甲基腺嘌呤 RNA 甲基化与眼科疾病的研究进展. *实用临床医药杂志*, 2022,26(13):139–144.
- [29] 彭梦颖, 周琼. 病理性近视黄斑病变的研究进展. *国际眼科杂志*, 2021,21(2):248–252.
- [30] Hayashi H, Yamashiro K, Nakanishi H, et al. Association of 15q14 and 15q25 with high myopia in Japanese. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011,52(7):4853–4858.
- [31] Liu JB, Zhang RP, Sun LX, et al. Genotype-phenotype correlation and interaction of 4q25, 15q14 and MIPEP variants with myopia in southern Chinese population. *Br J Ophthalmol*, 2021,105(6):869–877.
- [32] Si J, Guo R, Xiu BQ, et al. Stabilization of CCDC102B by loss of RACK1 through the CMA pathway promotes breast cancer metastasis *via* activation of the NF- κ B pathway. *Front Oncol*, 2022,12:927358.
- [33] Wong YL, Hysi P, Cheung G, et al. Genetic variants linked to myopic macular degeneration in persons with high myopia: CREAM Consortium. *PLoS One*, 2019,14(8):e0220143.
- [34] Bilbao-Malavé V, Recalde S, Bezunartea J, et al. Genetic and environmental factors related to the development of myopic maculopathy in Spanish patients. *PLoS One*, 2020,15(7):e0236071.
- [35] You J, Wu Q, Xu GZ, et al. Exosomal microRNA profiling in vitreous humor derived from pathological myopia patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(1):9.
- [36] Bruguera ES, Mahoney JP, Weis WI. The co-receptor Tetraspanin12 directly captures Norrin to promote ligand-specific β -catenin signaling. *bioRxiv* [Preprint].
- [37] Masih S, Moirangthem A, Phadke SR. Twins with PEX7 related intellectual disability and cataract: Highlighting phenotypes of peroxisome biogenesis disorder 9B. *Am J Med Genet A*, 2021,185(5):1504–1508.
- [38] Zhao RL, Liu M, Dai EK, et al. Deciphering a crucial dimeric interface governing Norrin dimerization and the pathogenesis of familial exudative vitreoretinopathy. *FASEB J*, 2024,38(4):e23493.
- [39] Ju YQ, Zhang LL, Gao FJ, et al. Genetic characteristics and clinical manifestations of foveal hypoplasia in familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2024,262:73–85.
- [40] Mao JB, Chen YJ, Fang YY, et al. Clinical characteristics and mutation spectrum in 33 Chinese families with familial exudative vitreoretinopathy. *Ann Med*, 2022,54(1):3286–3298.
- [41] You H, Sierpina D. A novel pathogenic variant in the RDH5 gene in a patient with fundus albipunctatus and severe macular atrophy. *Case Rep Genet*, 2022,2022:1183772.
- [42] Troilo D, Nickla DL, Mertz JR, et al. Change in the synthesis rates of ocular retinoic acid and scleral glycosaminoglycan during experimentally altered eye growth in marmosets. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006,47(5):1768–1777.
- [43] Rawofi L, Edwards M, Krithika S, et al. Genome-wide association study of pigmentary traits (skin and iris color) in individuals of East Asian ancestry. *PeerJ*, 2017,5:e3951.
- [44] Lona-Durazo F, Thakur R, Pairo-Castineira E, et al. Investigating the genetic architecture of eye colour in a Canadian cohort. *iScience*, 2022,25(6):104485.
- [45] Loftus SK, Lundh L, Watkins-Chow DE, et al. A custom capture sequence approach for oculocutaneous albinism identifies structural variant alleles at the OCA2 locus. *Hum Mutat*, 2021, 42 (10):1239–1253.
- [46] Ben-Yosef T, Asia Batsir N, Ali Nasser T, et al. Retinal dystrophy as part of TTC21B-associated ciliopathy. *Ophthalmic Genet*, 2021,42(3):329–333.
- [47] Katagiri S, Hayashi T, Yoshitake K, et al. Novel C8orf37 mutations in patients with early-onset retinal dystrophy, macular atrophy, cataracts, and high myopia. *Ophthalmic Genet*, 2016,37(1):68–75.
- [48] Vilares-Morgado R, Ferreira AM, Santos-Silva R, et al. Cohen syndrome: novel VPS13B genetic variants in a male Portuguese patient with pigmentary retinopathy. *Case Rep Ophthalmol*, 2023, 14 (1):519–527.
- [49] Magliyah MS, Alsulaiman SM, Nowilaty SR, et al. Rhegmatogenous retinal detachment in nonsyndromic high myopia associated with recessive mutations in LRPAP1. *Ophthalmol Retina*, 2020,4(1):77–83.
- [50] 裴少男. 一个视网膜色素变性家系及其伴发眼部疾病的研究. 南昌大学, 2022.
- [51] Ando Y, Keino H, Inoue M, et al. Circulating vitreous microRNA as possible biomarker in high myopic eyes with macular hole. *Int J Mol Sci*, 2022,23(7):3647.
- [52] Velazquez-Villoria A, Recalde S, Anter J, et al. Evaluation of 10 AMD associated polymorphisms as a cause of choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *PLoS One*, 2016,11(9):e0162296.
- [53] Oishi M, Yamashiro K, Miyake M, et al. Association between ZIC2 RASGRF1 and SHISA6 genes and high myopia in Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013,54(12):7492–7497.
- [54] Flores-Moreno I, Puertas M, Ruiz-Medrano J, et al. Influence of posterior staphyloma in myopic maculopathy and visual prognosis. *Eye*, 2024,38(1):145–152.
- [55] Ruiz-Moreno JM, Puertas M, Flores-Moreno I, et al. Posterior staphyloma as determining factor for myopic maculopathy. *Am J Ophthalmol*, 2023,252:9–16.
- [56] Cai XB, Zheng YH, Chen DF, et al. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of nonsyndromic high myopia: a cross-sectional study in 731 Chinese patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019,60(12):4052–4062.

- [57] Zheng YH, Cai XB, Xia LQ, et al. Mutational screening of AGRN, SLC39A5, SCO2, P4HA2, BSG, ZNF644, and CPSF1 in a Chinese cohort of 103 patients with nonsyndromic high myopia. *Mol Vis*, 2021,27:706-717.
- [58] Ryuge A, Kosugi T, Maeda K, et al. Basigin deficiency prevents anaplerosis and ameliorates insulin resistance and hepatosteatosis. *JCI Insight*, 2021,6(20):e142464.
- [59] Watson SA, McStay GP. Functions of cytochrome oxidase assembly factors. *Int J Mol Sci*, 2020,21(19):7254.
- [60] Zhou GM, Lan CJ, Yang Q, et al. Expression of SCO1 and SCO2 after form-deprivation myopia in guinea pigs. *Eur J Ophthalmol*, 2022,32(5):3050-3057.
- [61] Jackson D, Moosajee M. The genetic determinants of axial length: from microphthalmia to high myopia in childhood. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2023,24:177-202.
- [62] Almoallem B, Arno G, De Zaeytijd J, et al. The majority of autosomal recessive nanophthalmos and posterior microphthalmia can be attributed to biallelic sequence and structural variants in MFRP and PRSS56. *Sci Rep*, 2020,10(1):1289.
- [63] Prasov L, Guan B, Ullah E, et al. Novel TMEM98, MFRP, PRSS56 variants in a large United States high hyperopia and nanophthalmos cohort. *Sci Rep*, 2020,10(1):19986.
- [64] Siggs OM, Awadalla MS, Souzeau E, et al. The genetic and clinical landscape of nanophthalmos and posterior microphthalmos in an Australian cohort. *Clin Genet*, 2020,97(5):764-769.
- [65] Ota J, Inooka T, Okado S, et al. Pathogenic variants of MFRP and PRSS56 genes are major causes of nanophthalmos in Japanese patients. *Ophthalmic Genet*, 2023,44(5):423-429.
- [66] Tedja MS, Wojciechowski R, Hysi PG, et al. Genome-wide association meta-analysis highlights light-induced signaling as a driver for refractive error. *Nat Genet*, 2018,50(6):834-848.
- [67] Garg P, Kumar B, Dubey S. A unique case of bilateral nanophthalmos and pigmentary retinal abnormality with unilateral angle closure glaucoma and optic disc pit. *BMC Ophthalmol*, 2023,23(1):391.
- [68] Vanden Heuvel C, Aldred B, Boulter T, et al. MFRP variant results in nanophthalmos, retinitis pigmentosa, variability in foveal avascular zone. *Ophthalmic Genet*, 2023,44(1):83-88.
- [69] Koli S, Labelle-Dumais C, Zhao Y, et al. Identification of MFRP and the secreted serine proteases PRSS56 and ADAMTS19 as part of a molecular network involved in ocular growth regulation. *PLoS Genet*, 2021,17(3):e1009458.
- [70] 慕璟玉, 王雁, 浏梦, 等. 近视的病因研究新进展. *国际眼科杂志*, 2021,21(10):1746-1750.
- [71] 龙丹宁, 莫亚, 何希, 等. 近视视网膜病变与 CaMKK β /AMPK 信号通路的相关性. *河北医药*, 2022,44(18):2846-2851.
- [72] Sun HH, Zhao JC, Yang SL, et al. A novel mutation of RPGR in a Chinese family with X-linked retinitis pigmentosa. *Int J Ophthalmol*, 2022,15(9):1423-1430.
- [73] Liang CL, Chen KC, Hsi E, et al. miR-328-3p affects axial length *via* multiple routes and anti-miR-328-3p possesses a potential to control myopia progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(12):11.
- [74] 杨琴. KCNQ5 基因及其通道在近视发生发展中作用及相关机制研究. *川北医学院*, 2022.
- [75] Barathi VA, Ho CEH, Tong L. Molecular basis of transglutaminase-2 and muscarinic cholinergic receptors in experimental myopia: a target for myopia treatment. *Biomolecules*, 2023,13(7):1045.